

偽落屑症候群における虹彩の病理組織学的研究

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

加 藤 直 子

偽落屑症候群における虹彩病変としては散瞳不良, 虹彩色素の減少, 前房内メラニン色素顆粒飛散, 虹彩実質萎縮および血管の変化が知られている。これらの臨床的所見の原因となる病理組織学的所見について透過型電子顕微鏡を用いて観察した。偽落屑症候群を有する眼では, 虹彩色素上皮細胞は細胞内空腔や基底側の細胞膜の変性を呈し, この変化は細胞内メラニン顆粒の後房内への飛散の原因となると考えられた。瞳孔括約筋および瞳孔散大筋の筋細胞は不整な細胞核, 膨張した細胞内小器官, 細胞内空腔などの非特異的変性所見を呈し, さらに筋組織は非薄化していた。また偽落屑症候群を有する32例33眼中28例29眼で虹彩前境界層, 33眼中全眼で虹彩実質内と後色素上皮細胞の基底側, 7例7眼中全眼で瞳孔散大筋領域および瞳孔括約筋が観察可能であった24眼中11眼で瞳孔括約筋領域に落屑物質の集積がみられた。落屑物質は虹彩前境界層および実質内の線維芽細胞やメラニン細胞, 血管の内皮細胞と周囲細胞, 前および後色素上皮細胞, 瞳孔括約筋と瞳孔散大筋の筋細胞に隣接して観察された。これらの発生学的に起源の異なる種々の細胞は一樣に落屑物質を内包する細胞膜陥凹を呈しており, 落屑物質の局所的産生に関与していることを示唆していた。さらに傷害されている部位の虹彩血管壁には落屑物質や基底膜様物質が沈着し, 内皮細胞や周囲細胞は変性に陥り基底膜は重層化あるいは断裂し, 血液房水柵の破綻が示唆された。以上の結果より, 偽落屑症候群において臨床的に観察される虹彩色素の減少, 前房内メラニン色素顆粒飛散, 虹彩実質萎縮はメラニン細胞, 線維芽細胞, 色素上皮細胞の変性に関連し, 散瞳不良は筋組織の変性による虹彩の収縮力低下によって説明されよう。またこれらの細胞の変性の一因として血管壁の変化に惹起される虹彩組織の低酸素が関与している可能性がある。

Key words pseudoexfoliation (PEX) syndrome, iris, ultrastructure, PEX production

偽落屑症候群は1917年に Lindberg¹⁾が臨床的所見の報告を行なって以来, 水晶体前面あるいは瞳孔縁の落屑物質と呼ばれる青白色または灰白色の沈着物質により特徴づけられる疾患である^{2)~11)}。現在では落屑物質は電子顕微鏡的にはおよそ 45~50 nm 間隔の帯状紋様を呈するアミロイドに類似した径 8~35nm の線維状物質であり^{12)~21)}, 生化学的には基底膜様物質, 弾性線維系成分, ラミニン, エラスチン, コンドロイチン硫酸などの多種の構成成分よりなる細胞外物質である^{22)~33)}であることが明らかにされている。

偽落屑症候群における虹彩病変の電子顕微鏡的所見に関しては, 虹彩色素上皮細胞による落屑物質の産生や虹彩色素上皮細胞自体の変性, 虹彩色素上皮細胞からのメラニン顆粒の遊出が報告されている^{34)~40)}。本症候群における虹彩血管の変化に関しては, 血管周囲への落屑物質の沈着, 血管壁を構成する細胞の変性が報告されている³⁸⁾⁴⁰⁾。これらの血管壁の変化は, 破綻した虹彩血管より漏出した細胞や蛋白質が前房内に漏出する偽ぶどう膜炎という状態や房水内の酸素濃度の減少³⁹⁾の原因と関連づけて考えられている。さらに偽落屑症候群眼の虹彩実質において新生血管の存在が電子顕微鏡的に報告されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

しかしこれらの虹彩の微細構造の変化を臨床的所見に関連づけて検討した報告はない。本研究では偽落屑症候群における虹

彩の臨床的または機能的変化の原因を形態学的に裏付ける目的で虹彩を電子顕微鏡的に観察し, 偽落屑症候群における「虹彩症」を特徴づける所見を探索した。

材料および方法

I. 材 料

臨床的に細隙燈顕微鏡検査にて偽落屑症候群を呈しかつ緑内障の既往のない剖検眼14例14眼, 偽落屑症候群を呈しさらに絶対緑内障が原因で摘出された眼球5例5眼から得られた虹彩および偽落屑症候群と診断された13例の開放隅角緑内障患者の緑内障(12例13眼)または白内障(1例1眼)手術の際に得られた楔状虹彩切除標本を用いた。眼球摘出時および虹彩切除時の年齢は60~88歳(中間値71歳)であった。

対照には臨床的に偽落屑症候群および緑内障の既往のない5例5眼の摘出眼球(年齢61~88歳, 中間値71.4歳)を用いた。

II. 方 法

剖検眼は死後12時間以内に, 摘出眼球は摘出後2時間以内に4%パラホルムアルデヒド, 1%グルタルアルデヒド加0.1M 磷酸緩衝液(pH7.2)に浸し眼球ごと3日間以上室温にて前固定した。手術の際に得られた虹彩標本は摘出直後に4%パラホルムアルデヒド, 1%グルタルアルデヒド加0.1M 磷酸

平成7年12月6日受付, 平成7年12月28日受理

Abbreviations: ABL, anterior border layer; AC, anterior chamber; APE, anterior pigment epithelium; Dil, dilator muscle; En, vascular endothelial cell; Fb, fibroblast; m, mitochondria; Me, melanocyte; PEX, pseudoexfoliation; PPE, posterior pigment epithelium; Sph, sphincter muscle; v, vacuole

緩衝液 (pH7.2) に浸して室温にて2日間前固定した。剖検眼および摘出眼球の虹彩を虹彩根部で切断し、さらに虹彩標本を瞳孔縁から虹彩根部に向かって可能なかぎり放射状の切開線にそって約1~2mm幅の扇型に切除して作製した。手術の際に得られた虹彩切除標本はそのまま使用された。各標本を1%四酸化オスミウムにて後固定した。エタノール系列にて脱水の後、酸化プロピレンにて浸透を行ない、エポキシ樹脂にて包埋を行った。

各標本を虹彩の瞳孔縁から虹彩根部へ放射状にまた可能なかぎり前房側から後房側へ垂直な切片が得られるように注意しな

がら切開し、約1mm幅の半薄切片を作成し、これをトルイジン青にて染色し、光学顕微鏡を用いて観察した。さらに同じ平面から銀白色の超薄切片を作成して、ウラン鉛染色を行い電子顕微鏡 (EM 9A, Zeiss, Oberkochen, ドイツ) にて観察した。

成 績

偽落屑症候群眼および対照眼の虹彩を前境界層、虹彩実質、瞳孔括約筋および瞳孔散大筋を含む色素上皮細胞層に分けて観察した。

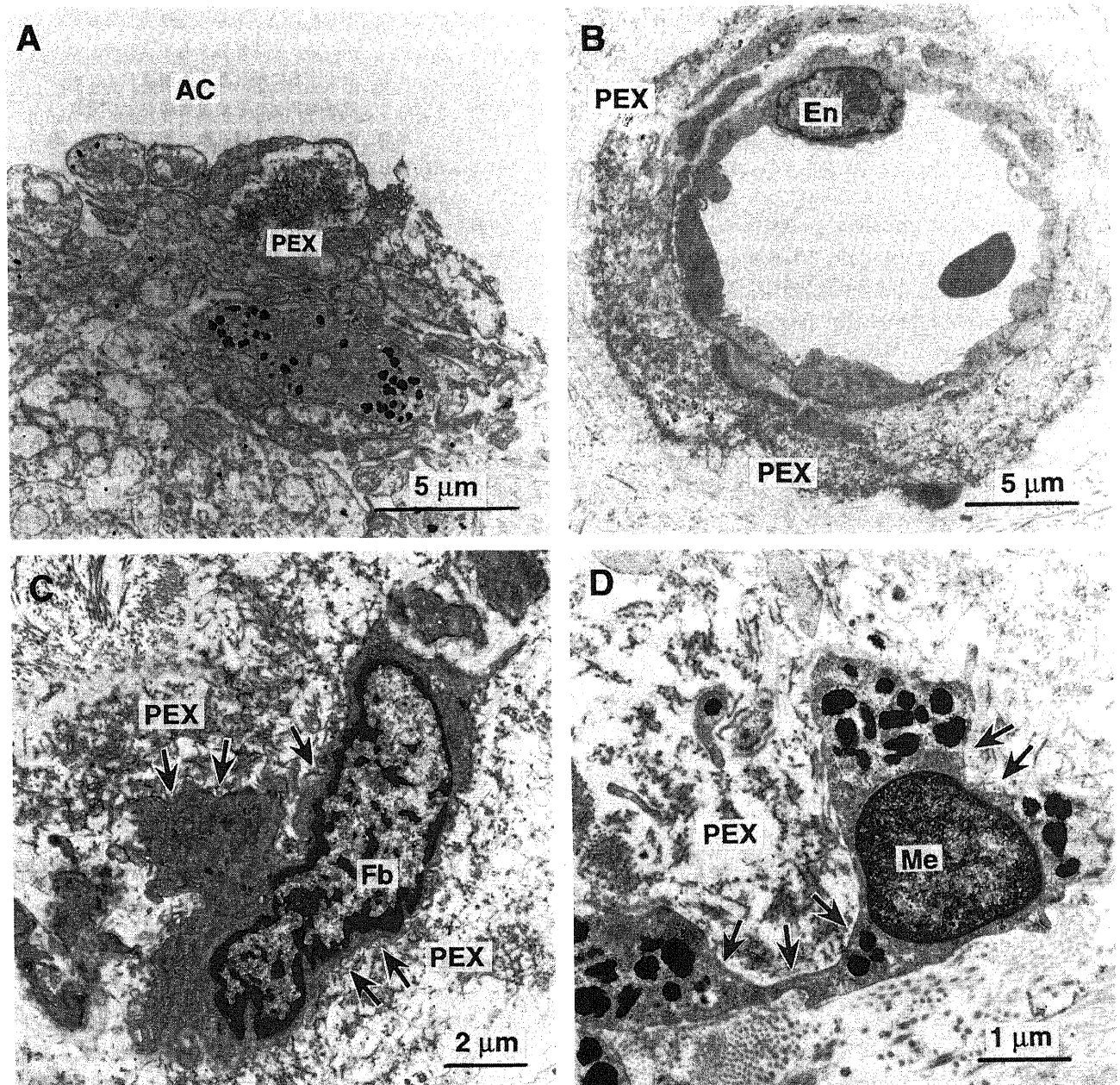


Fig. 1. Electron micrographs of the iris stroma of eyes with pseudoexfoliation (PEX) syndrome. (A) Anterior border layer. A PEX aggregate, that is surrounded by fibroblast and melanocyte cell processes, projects into the anterior chamber (AC) (original magnification $\times 4430$). (B) A vessel completely surrounded by abnormal extracellular material including PEX fibers (original magnification $\times 3400$). (C) A single fibroblast-like cell (Fb) revealing membrane excavations (arrows) with PEX fibers in the iris stroma (original magnification $\times 6490$). (D) A melanocyte (Me) with surface indentations (arrows) containing PEX fibers (original magnification $\times 13730$). En, vascular endothelial cell.

I. 前境界層

対照眼では前境界層を構成する線維芽細胞およびメラニン細胞は全体にわたって健全な構造を維持し、落屑物質はみられなかった。

偽落屑症候群を有する33眼中29眼（非緑内障眼12眼，絶対緑内障眼3眼，虹彩切除術14眼）にて前境界層の線維芽細胞やメラニン細胞の間に局所的な落屑物質の集積がみられた（図1-A）。落屑物質塊は所々で前房へ突出する形態をとっていた。落屑物質に隣接する線維芽細胞とメラニン細胞は発達した粗面小胞体，ミトコンドリア，ゴルジ装置および落屑物質を含む細胞膜の陥凹などの落屑物質の産生を示唆する所見を呈していた。所々で前境界層は部分的に欠損し，実質の膠原繊維が前房へ露出していた。実質中の実質細胞，メラニン細胞は所々で浮腫状に腫脹していた。角膜内皮細胞の虹彩表面への増殖は認められなかった。

II. 虹彩実質

対照眼では虹彩実質には血管周囲および膠原線維束の間にも落屑物質は認められなかった。

偽落屑症候群の全例で虹彩実質内の血管は下記のように各段階の病理学的変化を呈していた。個々の症例においても各血管で，または同一血管内での各部位でも異なる程度の変化がみられた。傷害されている部位の血管壁には基底膜様物質，落屑物質および微細な細線維などの細胞外物質の集積が観察され，血管内皮細胞，周囲細胞および平滑筋細胞内には拡張した粗面小胞体，発達したゴルジ装置と多数の小胞がみられた。さらにこれらの細胞は細胞膜陥凹を有し，その陥凹内には落屑物質がみられた。付近の基底膜は分裂したり重層化していた。落屑物質が血管全体を取り囲んでいる部位では，内皮細胞，周囲細胞および血管鞘の平滑筋細胞は変性に陥っていた（図1-B）。とくに変性が顕著な部位では正常な血管壁を構成する細胞は脱落し，

落屑物質を含む細胞外物質のみが輪状に残存し，血管は虚脱していた。

絶対緑内障のために摘出された5例5眼のうち4眼（閉塞隅角緑内障3眼，開放隅角緑内障1眼）において術前に細隙燈顕微鏡検査にて虹彩ルベオーススが確認された。これら4眼のうちの2眼で虹彩実質の前表層近くに，隣接する内皮細胞間に隔膜にて閉鎖された径60～80nmの有窓構造を有する新生血管を確認できた。有窓構造付近の内皮細胞基底膜は重層化したり断裂していた。臨床的に虹彩ルベオーススを呈した他の1例では血管内皮細胞の変性が著しく，有窓構造の有無を判定することはできなかった。これら3例でみられた虹彩表面の新生血管には落屑物質の沈着はみられなかった。臨床的に虹彩ルベオーススが確認されなかった症例では実質中に新生血管は確認されなかった。

さらに，実質の粗な膠原線維束の間にも落屑物質の集塊がみられた。これらの多くは，顕著なミトコンドリア，粗面小胞体と落屑物質を内包する細胞膜陥凹を有する線維芽細胞やメラニン細胞に隣接して観察された（図1-C, D）。

III. 瞳孔括約筋

対照眼5例では全例に瞳孔括約筋が確認された。そのうちの3眼で筋細胞は規則的に集合し，細胞質の電子密度は高く，各小器官はよく保たれていた。一方，他の2眼の筋細胞は若干低い細胞質電子密度と膨張したミトコンドリアを有し，軽度に変性していた。全例において筋細胞の基底膜は明瞭に認められた。落屑物質はみられなかった。

摘出手術時あるいは固定・包埋の段階で変形し生理学的な形状が保てなかった標本があるので，偽落屑症候群眼32例33眼のうち瞳孔括約筋の観察が可能であったのは24例24眼（非緑内障眼14例14眼，絶対緑内障眼2例2眼，虹彩切除術8例8眼）にとどまった。これらの瞳孔括約筋組織は，手術術式あるいは

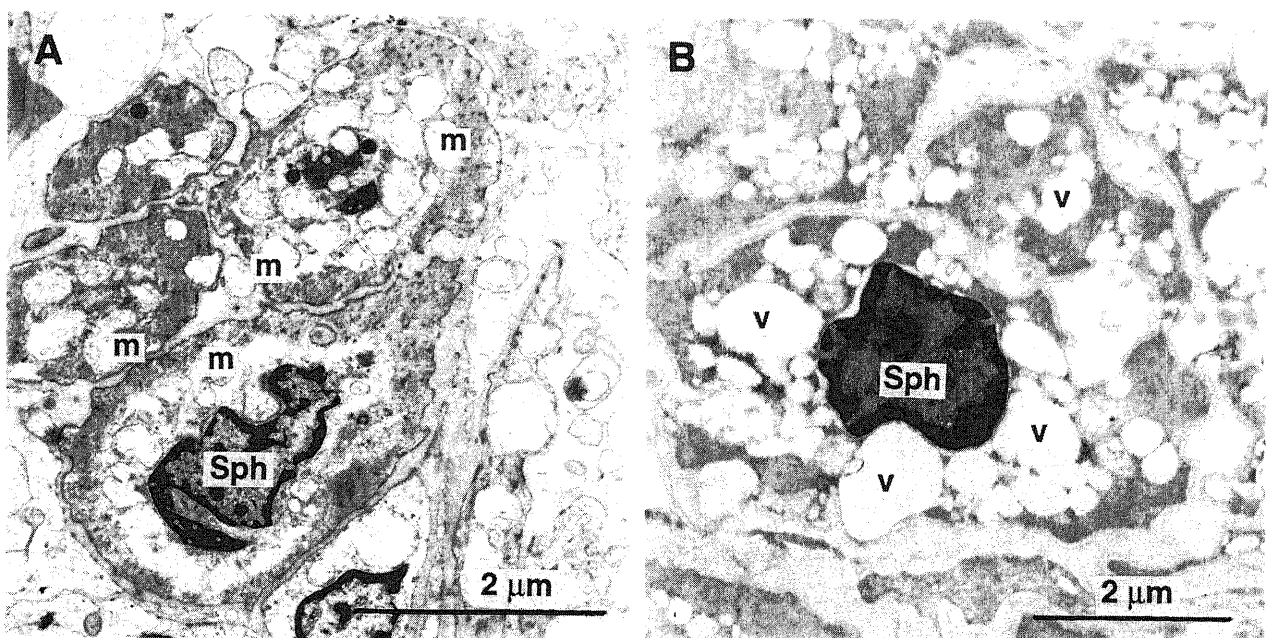


Fig. 2. Electron micrographs of the sphincter muscle (Sph) in PEX eyes without glaucoma. (A) Degenerated muscle cells with irregular nuclei and swollen mitochondria (m) (original magnification $\times 16800$). (B) Sphincter muscle cells from another area of the same case with remarkable intracellular vacuoles (v) (original magnification $\times 13340$).

緑内障の有無には関わりなく、各段階の非特異的変性所見を呈していた。

一部の細胞の核は萎縮し不整形な形状を呈していた。また他の細胞核は楕円あるいは卵円形を呈し、クロマチンは均一に拡散し、膨張していた。所々で細胞質内にミエリン様構造物がみられ、細胞膜の変性を示唆していた。また大部分の筋細胞の細胞質内に変性し拡張したミトコンドリアと細胞内空胞が観察された(図 2-A, B)。

偽落屑症候群眼中の11例11眼(非緑内障眼5例5眼、虹彩切除術標本6例6眼)の瞳孔括約筋領域に落屑物質の集積がみら

れた。そのうちのほとんどは瞳孔括約筋と虹彩実質との境界に観察された(図 3-A)。また頻度的には低い筋細胞間にも落屑物質の集積がみられた。落屑物質に隣接する筋細胞は不整な細胞核、膨張したミトコンドリア、細胞内空胞などの変性所見を呈し、さらに細胞膜には落屑物質を内包した陥凹がみられた(図 3-B, C)。これらの部位の基底膜は不整で、所々で断裂していた(図3-D)。

Ⅳ. 瞳孔散大筋と色素上皮細胞層

対照眼のうち3例(61, 66, 70歳)3眼では前色素上皮細胞の上皮部位は若干の変性所見を示すのみであった。瞳孔散大筋は

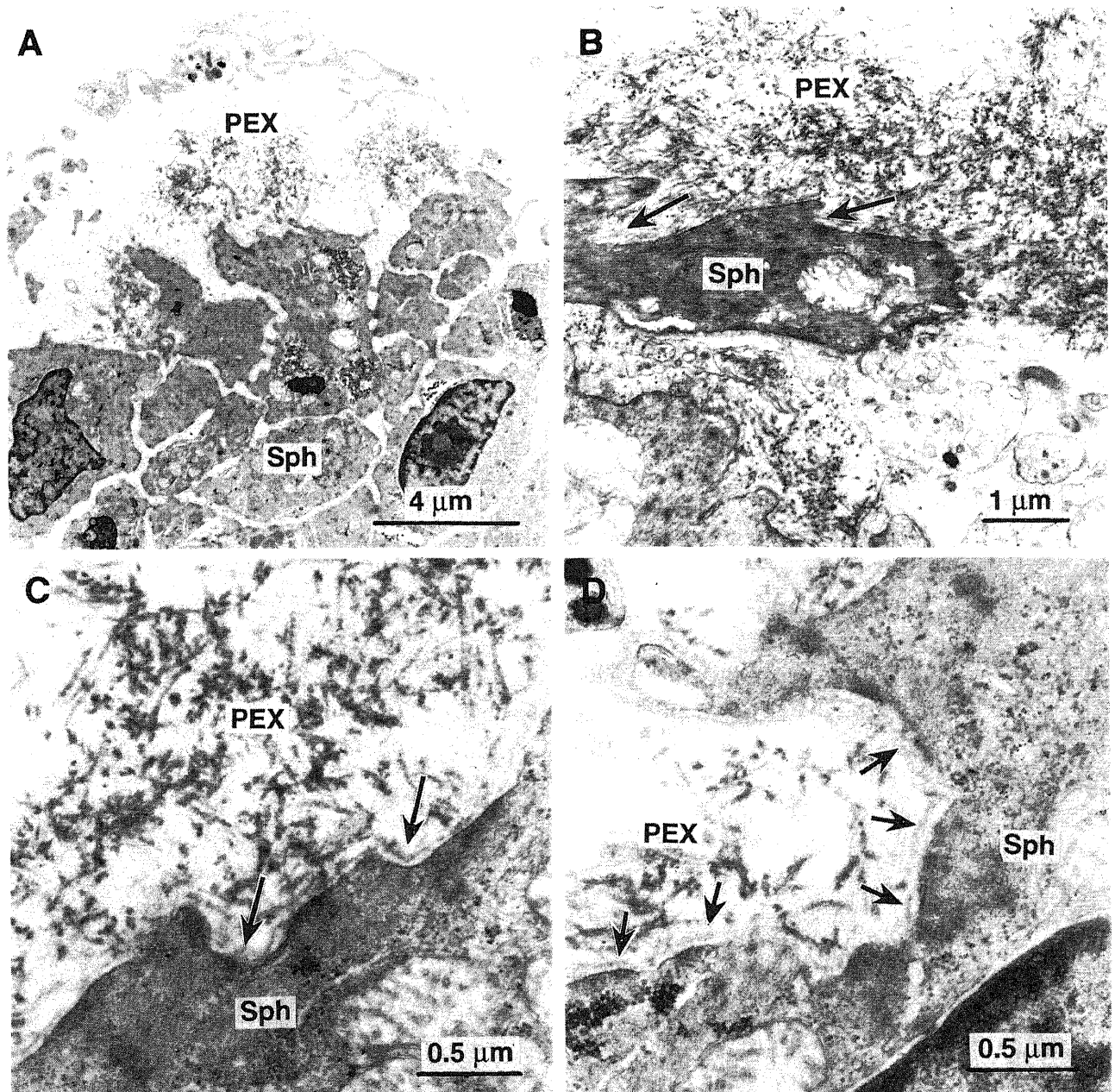


Fig. 3. Electron micrographs of the sphincter muscle (Sph) of a PEX eye without glaucoma. (A) Aggregations of PEX fibers at the interface between stroma and sphincter muscle tissue, revealing clear association with muscle cells (original magnification $\times 5500$). (B) A muscle cell with membrane invaginations (arrows) including PEX fibers (original magnification $\times 13330$). (C) High power magnification of membrane invaginations (arrows) including PEX fibers. (D) The basement membrane (arrows) interrupted and multilaminated at the part of cell membrane excavation (original magnification $\times 33500$).

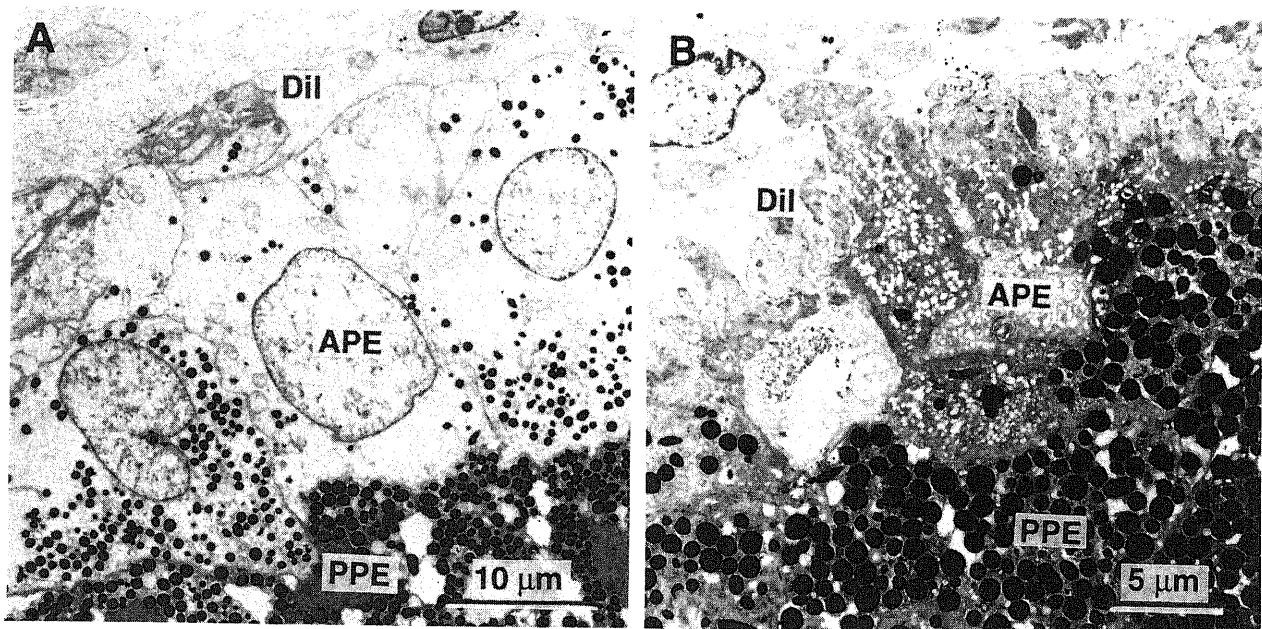


Fig. 4. Electron micrographs of the posterior pigment epithelium in the iris of PEX eyes. (A) The epithelial portion of the degenerated anterior pigment epithelial cells (APE), and interrupted dilator muscle portions (Dil) (original magnification $\times 2000$). (B) The epithelial portion showing various degenerative changes, such as irregular electron density, intracellular vacuoles and cell debris (original magnification $\times 2940$). PPE, posterior pigment epithelium.

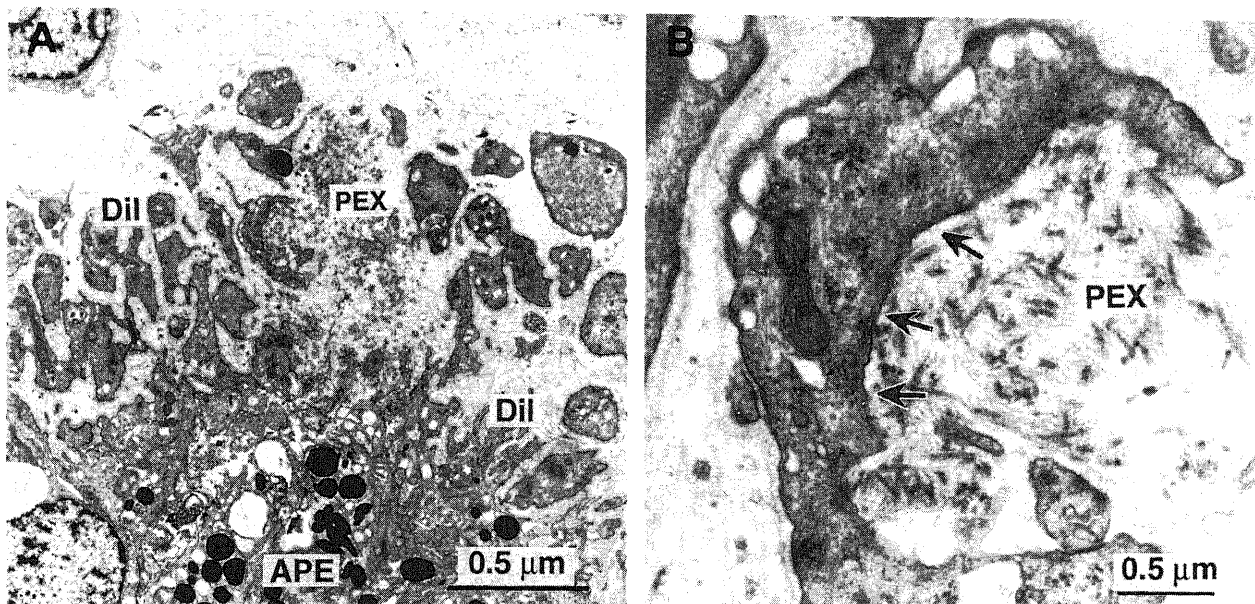


Fig. 5. Electron micrographs of the anterior iris epithelium and dilator muscle of PEX eye without glaucoma. (A) PEX material accumulated in association with dilator muscle cells (Dil) (original magnification $\times 9180$). (B) High power magnification of muscle cells showing membrane excavations associated PEX fibers (arrows) (original magnification $\times 32000$). APE, anterior pigment epithelium.

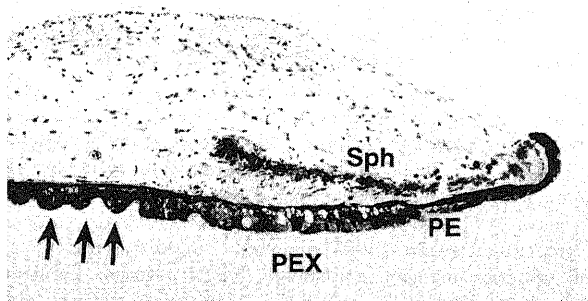


Fig. 6. Light micrograph of the iris from a PEX eye without glaucoma. Deposits of PEX materials are observed at the posterior surface of the pigment epithelium (PE). The pigment epithelium reveals vacuoles. The characteristic serrated appearance (arrows) is presented (original magnification $\times 110$) (1 μ m, semithin cross section, toluidine blue). PE, pigment epithelium; Sph, sphincter muscle.

菲薄化し、局所的に細胞間隙が拡大した部分があり、膨張したミトコンドリアが随所にみられた。他の2例(65, 88歳)2眼では筋層は正常であった。筋部位の基底膜は全例で完全に保たれていた。上皮部位は1例のみで所々欠損していたが、それ以外の4例では正常に保たれていた。細胞小器官には全体的に異常はみられなかった。落屑物質の集積はみられなかった。

偽落屑症候群では緑内障の有無に関わらず前色素上皮細胞層

は各段階の変性を呈していた。4例4眼では前色素上皮細胞の筋部位はほぼ正常な構造を呈し、上皮部位は規則的に密に配列していたが、所々で細胞質内に空胞や膨張したミトコンドリアを有していた。筋層は菲薄化し、変性したミトコンドリアがみられた。とくに変性の進んだ症例では、上皮部位の細胞核は円形に膨張し細胞質の電子密度は低下して浮腫を呈しており、また多数の細胞内空胞がみられた(図4-A, B)。筋部位は強く菲薄

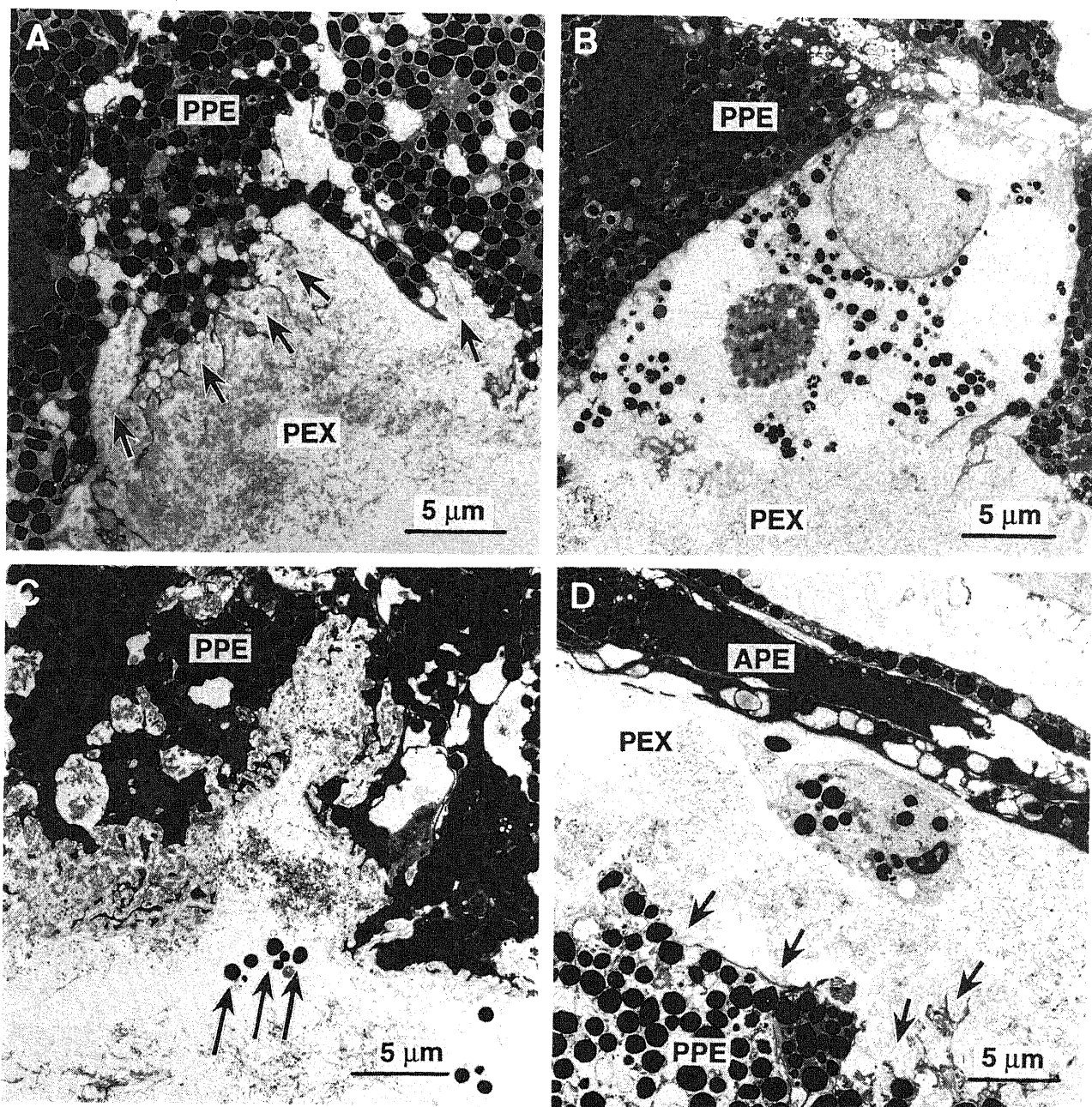


Fig. 7. Electron micrographs of the posterior pigment epithelium of the iris of PEX eyes with and without glaucoma. (A) The apical cell membrane of the posterior pigment epithelium with membrane excavations (arrows) in association with PEX fibers (original magnification $\times 2940$). (B) Complete degeneration and dropout of an individual posterior pigment epithelial cell covered by a thick PEX fiber layer (original magnification $\times 2900$). (C) Degenerative basal cell portions and ruptured cell membranes of the posterior pigment epithelium, resulting liberation of cytoplasmic debris including melanin granules (arrows) into the posterior chamber (original magnification $\times 2960$). (D) PEX fibers in the enlarged intercellular space between anterior and posterior pigment epithelia. The apical cell membrane of the posterior pigment epithelium shows membrane excavations (arrows) associated with PEX fibers (original magnification $\times 2790$). APE, anterior pigment epithelium; PPE, posterior pigment epithelium.

化し、変性したミトコンドリアと多数の空胞を有していた。所々で前後色素上皮細胞間の間隙は拡大し、後色素上皮層が前色素上皮層から剥離しているようにみえた。とくに変化の強い症例においては、個々の色素上皮細胞は完全に変性に陥り、メラニン顆粒は細胞外に遊出し、後色素上皮細胞は完全に前色素上皮層との接着を失っていた。所々で前後色素上皮細胞層の間にミエリン様膜構造が観察された。

偽落屑症候群を有する症例のうち7例7眼（非緑内障眼球4眼、絶対緑内障1眼、虹彩切除標本2眼）の前色素上皮細胞層の筋部位に落屑物質の局所的集積がみられた（図5-A）。落屑物質は変性した前色素上皮細胞の筋突起間や筋層が菲薄あるいは欠損して生じた空間に観察された。落屑物質塊の周囲の筋突起は細胞膜陥凹を有し、落屑物質を内包するような形状を

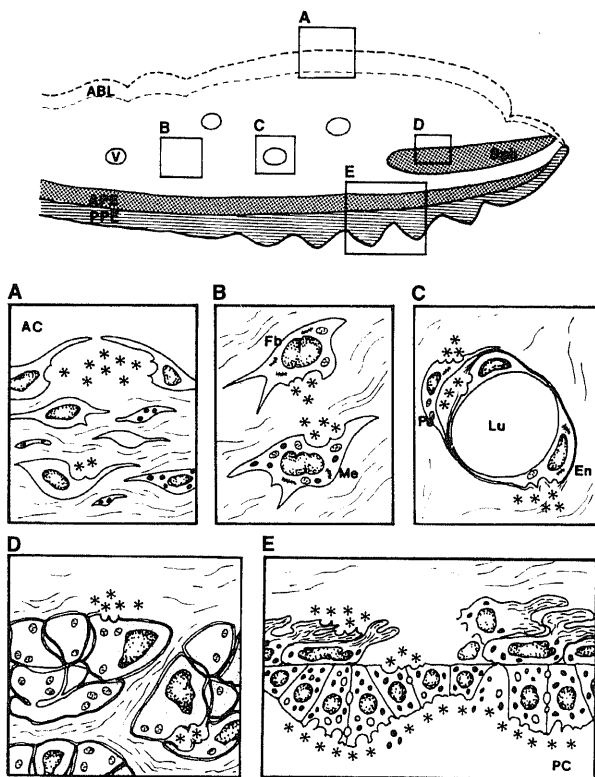


Fig. 8. Schematic drawing of the iris in PEX syndrome summarizing the ultrastructural changes and tissues involved. Each of the boxed areas in the general diagram at top of the figure indicates localization of PEX material production (asterisk) as depicted in the detailed diagrams below. (A) Accumulations of PEX fibers among fibroblasts and melanocytes in the anterior border layer. (B) Association of PEX material with fibroblasts and melanocytes in the stroma. (C) Accumulation of PEX material in the periphery of iris vessels in association with endothelial cells (En) and pericytes (Pe). (D) Association of PEX fibers with sphincter muscle cells both at the interface between stroma and muscle tissue and among the muscle cells. (E) Accumulation of PEX fibers on the basal surface of the posterior pigment epithelium, in the enlarged intercellular space between anterior and posterior epithelia created by cell degeneration, and in the dilator muscle portion. ABL, anterior border layer; Sph, sphincter muscle; V, vessel; APE, anterior pigment epithelium; PPE, posterior pigment epithelium; PC, posterior chamber; Lu, vessel lumen.

呈していた（図5-B）。

後色素上皮は光学顕微鏡的に対照眼5例5眼中の1例1眼で部分的に前色素上皮層から剥離していたが、他の4眼では健康に保たれていた。1眼で若干の鋸歯状構造が認められた。電子顕微鏡的には1眼のみにおいてクロマチンが散在した卵円形の膨張した核を有し、細胞質の電子密度の低い膨張した細胞が認められた。さらに他の1眼では隣接した細胞間の、とくに末端側の間隙が拡大していた。しかしその他の対照眼では後色素上皮細胞は正常であった。1層の基底膜は連続性を保っていた。

偽落屑症候群では光学顕微鏡的に8例8眼の非緑内障眼と3例3眼の絶対緑内障眼に各々4から6個の色素上皮層細胞からなる偽落屑症候群に典型的な鋸歯状構造がみられた。所々で後色素上皮細胞層は前色素上皮細胞層から剥離していた（図6）。電子顕微鏡的には偽落屑症候群全例において後色素上皮の基底側表面に落屑物質の沈着がみられた。隣接する細胞間には細胞間空胞が観察され、基底側の細胞膜は落屑物質を内包する多数の陥凹を有し、不整な輪郭を呈していた（図7-A）。後色素上皮細胞の基底膜は落屑物質によって細胞表面から持ち上げられるような形態を取り、随所で断裂していた。とくに鋸歯状構造の谷では基底膜はほとんど消失して認められなかった。また落屑物質の集積中に基底膜の破片が頻繁にみられた。

偽落屑症候群例の後色素上皮細胞の核は緑内障の有無に関わらず膨隆した形態を示すものが多く、末端側の細胞質の電子密度は低下し、膨張したミトコンドリア、拡張した粗面小胞体、細胞内および細胞間空胞がみられた。所々で個々の色素上皮細胞は変性し、細胞室内の小器官やメラニン顆粒が落屑物質の間に遊離しているのが観察された（図7-B, C）。さらに細胞が変性・脱落した後の間隙に落屑物質がみられた。

2例2眼（非緑内障眼球1例1眼、虹彩切除標本1例1眼）において、前後色素上皮層の間隙が拡大した空間にも落屑物質の集塊がみられた。隣接する前後色素上皮の末端側の細胞膜には陥凹が観察された（図7-D）。

考 察

虹彩の前境界層とは虹彩実質の前部を指し、密に重なった線維芽細胞とメラニン細胞から構成される。最前面は一層の疎な線維芽細胞で覆われており、その細胞突起は交互に重なり合っている⁴²⁾。

虹彩実質は絡み合った粗な膠原線維によって構成され、この間に血管、線維芽細胞、メラニン細胞、神経、塊細胞（メラニンを貪食した類上皮細胞）などが散在する。血管は実質の間を放射状にかつ正弦曲線を描くように蛇行して走行している。小動脈は一層の内皮層を有し、内弾性板はなく、1から2層の筋層で囲まれている。小静脈は1層の内皮層と薄い筋層および周囲細胞を有する。毛細血管は1層の内皮層のほかに時として周囲細胞を有する。血管内皮細胞は互いに緊密接着で接合し、血液房水柵を形成する一要素としての役割を有する。これらの血管はさらに厚い膠原線維鞘にて囲まれている⁴²⁾。

瞳孔括約筋は、ミトコンドリア、ゴルジ装置、粗面小胞体、リボゾームおよび筋線維を有する紡錘型の平滑筋細胞からなる。個々の細胞は一層の基底膜を有する。隣接する細胞は所々で細胞結合にて接合しており、その部分では基底膜を欠く⁴²⁾。

虹彩色素上皮細胞は前色素上皮細胞・後色素上皮細胞の2層よりなる。前色素上皮細胞は形態学的かつ機能的に2つの部分

(末端側の上皮部位および基底側の筋部位)よりなる。筋部位は上皮部位から突出する筋繊維とミトコンドリアを含み基底膜を有する舌状の細胞突起であり、3～5層が重なり合い瞳孔散大筋を形成している。上皮部位には細胞核、細胞内小器官、メラニン顆粒が含まれる。後上皮細胞は側面に細胞膜嵌合を有し、基底側の細胞表面は一層の基底膜で覆われている。細胞質内にはメラニン顆粒、粗面小胞体、ミトコンドリア、リボゾム、ゴルジ装置がみられる⁴⁰⁾。

本研究によって偽落屑症候群の虹彩組織における多くの形態学的変化が明らかになった。典型的な落屑物質が虹彩の前境界層、実質内、とくに線維芽細胞、メラニン細胞付近、血管周囲、瞳孔括約筋、瞳孔散大筋および前後色素上皮の基底側、末端側両方に存在した。落屑物質塊に接する線維芽細胞、メラニン細胞、上皮細胞、血管内皮、周囲および平滑筋細胞は一樣に落屑物質の産生を示唆する微細構造的特徴を備えていた。虹彩色素上皮、瞳孔括約筋、瞳孔散大筋は眼杯の虹彩網膜部の神経外胚葉から、虹彩実質は眼杯前表面とその上に位置する外胚葉表面との間の中胚葉から発生する⁴¹⁾。これらの発生学的に起源の異なる各種の細胞が偽落屑症候群において一樣に落屑物質の産生を示唆する所見を呈したことを特に指摘したい。起源の異なる細胞での落屑物質産生は、虹彩以外でも眼内外で報告されている。すなわち偽落屑症候群において水晶体上皮細胞⁴²⁾、線維芽細胞に化生した角膜内皮細胞^{43,44)}および線維柱帯内皮細胞⁴⁵⁾は本研究において虹彩で得られた微細構造的所見と類似した所見、すなわち発達した細胞内小器官と細胞膜陥凹を呈する。さらに結膜組織内^{46)~53)}、眼窩内後毛様体動脈壁⁵⁴⁾、外眼筋組織内、渦静脈壁内、視神経鞘内^{55,56)}、皮膚、肺、腎臓の結合組織内、肝実質内、心筋内、胆嚢、脳髄膜内などの全身の多種の眼外臓器での落屑物質の集積^{58)~60)}は種々の細胞から落屑物質が産生されることを示唆する。Schlötzer-Schrehardtら⁵⁹⁾は、細胞外物質や基底膜を産生する能力のある細胞の多くは病的条件下で落屑物質をも産生することができると推測している。

次に本研究において偽落屑症候群で得られた虹彩の形態学的異常と本症候群でみられる眼科臨床的異常との対応について考察する。偽落屑症候群において虹彩の前および後色素上皮はいずれも各段階の変性所見を呈していた。細胞内および細胞外空胞、細胞質の浮腫が観察され、とくに後色素上皮細胞の落屑物質が沈着している基底側の細胞膜基底側部分に変性が強くみられた。基底側に沈着した落屑物質層の中あるいは外に変性した細胞の破片や細胞内から遊離したメラニン顆粒が観察された。これらの色素上皮細胞の変性は本症候群でしばしばみられる散瞳時の前房内へのメラニン顆粒飛散^{10,61)}の原因と考えることができる。すなわち散瞳に伴う虹彩の動きによって、変性に陥った虹彩色素上皮細胞の基底側部分がさらに破壊され、細胞質内のメラニン顆粒が房水内に飛散する。本症候群における線維柱帯への色素沈着の増加^{62)~64)}、角膜内皮側へのメラニンの沈着^{10,11)}などの所見はメラニン色素顆粒の前房内飛散に続発する所見として説明されよう。

虹彩の前・後色素上皮細胞は所々で著しい変性所見を呈し、局所的に脱落していた。偽落屑症候群では虹彩は細隙顕微鏡検査においてとくに瞳孔縁で脱色素および萎縮所見を呈する^{10,11,65)}。虹彩瞳孔縁の脱色素は加齢に伴っても観察される所見であるが、偽落屑症候群においてはさらに高頻度・高度にみられる⁶⁶⁾。この虹彩の色素の異常は臨床的に落屑物質が同定され

る以前に偽落屑症候群を示唆する最初の所見であることもある¹⁰⁾。また透光試験にて虹彩の透光性が増加することも本症候群の診断の手掛かりとなることがある^{66,67)}。これらの異常所見は電子顕微鏡的な虹彩の色素上皮細胞の変性・脱落によって説明されよう。

偽落屑症候群における虹彩実質には落屑物質の局所的集積がみられ、前境界層には対照眼と比べ膨張した細胞や表層の線維芽細胞層の欠損が多く観察された。前境界層の細胞成分の減少は細隙顕微鏡的な虹彩の萎縮像や虹彩の脱色素として観察されうる。また虹彩実質における落屑物質の集積により健全な膠原繊維の走行が乱れ、虹彩の紋理が不規則という臨床所見もたらされるであろう。

偽落屑症候群では散瞳剤に対する反応が不良であり^{10,11,68)}、これはチン氏帯の脆弱^{69,70)}とあいまって水晶体囊外摘出術に際して手術の難度を増加させている^{71)~74)}。偽落屑症候群で前色素上皮の筋部位(瞳孔散大筋)は各段階の変性所見を示し、筋層は非薄化し所々で断絶していた。また7%において筋組織内に落屑物質の集積がみられた。さらに落屑物質塊に隣接する筋部位が基底膜の乱れと落屑物質を有する細胞膜陥凹を呈した所見は筋細胞の代謝的变化を推測させる。これらの瞳孔散大筋の異常所見は、筋組織としての収縮力の低下を示唆し、本症候群における散瞳不良を説明しうるであろう。

一方、瞳孔括約筋は膨張したミトコンドリア、細胞内空胞、細胞膜や細胞質の遺残物などの非特異的変性所見を呈していた。進行した症例ではこれらの変化はさらに著しく、ミトコンドリアは変性しており、細胞質内はほとんど細胞内空胞で占拠されていた。さらに偽落屑症候群の瞳孔括約筋の50%に落屑物質が確認され、隣接する筋細胞は細胞膜陥凹を呈していた。この所見は、線維芽細胞、メラニン細胞、前および後色素上皮細胞と同様に落屑物質の産生を示す所見と考えられる。瞳孔括約筋における筋細胞の非特異的変性所見と落屑物質の産生に伴う代謝的变化は瞳孔括約筋の収縮力を変化させると推測される。瞳孔径の変化に際して散瞳と縮瞳の相反する作用を有する瞳孔散大筋と瞳孔括約筋に類似の変化がみられた。しかし瞳孔括約筋内の落屑物質の集積が筋組織の硬直度を高め、収縮力を弱めているとも考えられる。

偽落屑症候群での虹彩の筋組織の変化の一因として、虹彩の血流障害が考えられる⁷⁵⁾。虹彩の血管内皮細胞の変性や基底膜の異常が前眼部蛍光血管造影における蛍光色素の漏出や低灌流域の出現^{76)~78)}、房水内の酸素濃度の減少などを来すことが考えられる。さらにこれらの変化が虹彩の各組織の血流障害を来とし、筋組織や上皮細胞の変性を惹起すると推測される。

これらの筋組織の変性の原因として、長期間の緑内障治療の影響の可能性も考慮しなければならない。とくに虹彩切除術を受けた症例では全例に慢性緑内障の既往があり、縮瞳効果を有する副交感神経刺激剤の点眼を受けた既往の可能性がある。瞳孔散大筋は平滑筋であるので、長期にわたる縮瞳により、筋細胞が廃用性萎縮に陥っていた可能性がある。しかし本研究において虹彩切除標本でみられた筋の変性所見は、緑内障がなく副交感神経刺激剤の点眼を受けた既往のない標本に比べて顕著ではなかった。したがってこれらの筋の変性所見は点眼薬による二次的变化とは考え難く偽落屑症候群に起因すると考えられる。

偽落屑症候群の虹彩実質内の線維芽細胞とメラニン細胞の一

部において落屑物質の産生を示唆する所見がみられた。加齢に伴い瞳孔径は一般に縮小し、散瞳剤に対する反応は減弱し、虹彩実質の線維芽細胞の数も減少すると報告されている^{79,80)}。落屑物質を産生している線維芽細胞とメラニン細胞は代謝的に障害され、実質細胞としての正常の機能を失って散瞳不良を呈するに至る可能性もあろう。またそれらの実質細胞と実質内に集積した落屑物質は虹彩実質の硬直度を高め、前述の瞳孔散大筋における異常とともに本症候群における散瞳不良の原因となりうるであろう。

結 論

本研究では偽落屑症候群における虹彩の微細構造的変化を研究し、本症候群において臨床的に観察される虹彩などの異常所見の原因の形態学的説明を試みた。虹彩を構成する線維芽細胞、メラニン細胞、虹彩の血管内皮細胞、血管周囲細胞、瞳孔括約筋細胞、前および後色素上皮細胞が下記のような変性所見を呈し、落屑物質の産生に関与していた。さらにこれらの微細構造的変化は偽落屑症候群における眼科臨床所見と以下のように関連すると考えられる。

1. 前境界層の細胞と虹彩色素上皮細胞における細胞内小器官の変性、細胞内および細胞外空胞の形成、細胞の脱落は臨床的に虹彩萎縮として観察され、また虹彩色素上皮細胞内のメラニン色素顆粒の遊離は散瞳後の前房内メラニン色素飛散として観察されることが考えられる。

2. 瞳孔散大筋および瞳孔括約筋の筋細胞における細胞内小器官の変性や細胞内空胞の出現などの非特異的変性、筋組織の菲薄化および筋組織内の落屑物質の沈着は臨床的に観察される散瞳不良の所見と関連すると考えられる。

3. 血管内皮細胞、血管周囲細胞の変性と内皮細胞基底膜の断裂は血液房水柵の破壊を来し臨床的には前眼部蛍光血管造影の異常として観察され、さらに虹彩各部の血流障害を惹起し各組織の非特異的変性を惹起し得る。

4. 虹彩実質内の落屑物質の集積および落屑物質の産生に関連する線維芽細胞とメラニン細胞の存在は、線維芽細胞とメラニン細胞の代謝的および機能的変化を示唆し、さらに実質内の落屑物質の存在と併せて虹彩実質の硬直度を高めている可能性がある。

謝 辞

稿を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜りました恩師の河崎一夫教授に深甚なる感謝の意を表します。また多大なご教示を賜りましたErlangen-Nürnberg 大学眼科学教室の Naumann 教授と Schlötzer-Schrehardt 博士に心から感謝致します。

文 献

- 1) Lindberg, J.: Kliniska undersökningar över depigmentering av pupillarranden och genomlysbarhet av iris vid fall av ålderstarr samt i normala ögen hos gamla personer. M.D.Thesis, Helsinki, 1917.
- 2) Busacca, A.: Struktur und Bedeutung der Häutchen-niederschläge in der vorderen und hinteren Augenkammer. Albrecht von Graefes Arch. Ophthalmol., 119, 135-176 (1927).
- 3) Busacca, A.: Anatomische und klinische Beobachtung-

en über die Zonulamelles und ihre Ablösung von der Linse. Klin. Monatbl. Augenheilkd., 83, 737-757 (1929).

4) Vogt, A.: Ein neues Spaltlampenbild. Abschieferung der Linsenvorderkapsel als wahrscheinliche Ursache von senilem chronischem Glaukom. Schweiz. med. Wochenschr., 56, 413-415 (1926).

5) Vogt, A.: Weitere histologische Befunde bei einer Vorderkapselschieferung. Klin. Monatbl. Augenheilkd., 89, 581-586 (1932).

6) Dvorak-Theobald, G.: Pseudo-exfoliation of the lens capsule. Am. J. Ophthalmol., 37, 1-12 (1954).

7) Sunde, O.A.: On the so-called senile exfoliation of the anterior lens capsule. A clinical and anatomical study. Acta Ophthalmol., 34 (Suppl. 45), 1-85 (1956).

8) Landolt, E.: Zur sogenannten Abschieferung der vorderen Linsenkapsel. Ophthalmologica, 133, 309-320 (1957).

9) Blackstad, T. W., Sunde, O. A. & Traetteberg, J.: On the ultrastructure of the deposits of Bussaca in eyes with glaucoma simplex and so-called exfoliation of the anterior lens capsule. Acta Ophthalmol., 38, 587-598 (1960).

10) Prince, A. W. & Ritch, R.: Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology, 93, 803-807 (1986).

11) 布田龍佑: 落屑症候群の特徴. 落屑症候群—その緑内障と白内障—(布田龍佑編), N. 落屑症候群の診断, 第1版, 53-62 頁, メディカル出版, 東京, 1994.

12) Bertelsen, T. I., Drablös, P. A. & Flood, P. R.: The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. Fibrilloglathia epitheliocapsularis. A microscopic histochemic and electron microscopic investigation. Acta Ophthalmol., 42, 1096-1113 (1964).

13) Ashton, N., Shakib, M., Collyer, R. & Blach, R.: Electron microscopic study of pseudo-exfoliation of the lens capsule. I. Lens capsule and zonular fibers. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., 4, 141-153 (1965).

14) Shakib, M., Ashton, N. & Blach, R.: Electron microscopic study of pseudo-exfoliation of the lens capsule. II. Iris and ciliary body. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., 4, 154-161 (1965).

15) 美川達治: 水晶体囊の pseudoexfoliation の 1 例—電子顕微鏡の観察—。臨眼, 22, 317-323 (1968).

16) Ringvold, A.: Electron microscopy of the walls of iris vessels in eyes with and without exfoliation syndrome (Pseudoexfoliation of the lens capsule). Virchows Arch. Abt. A Pathol. Anat., 348, 328-341 (1969).

17) Ringvold, A.: The distribution of the exfoliation material in the iris from eyes with exfoliation syndrome (Pseudoexfoliation of the lens capsule). Virchows Arch. Abt. A Pathol. Anat., 351, 168-178 (1970).

18) Ringvold, A.: Light and electron microscopy of the wall of iris vessels in eyes with and without exfoliation syndrome (Pseudoexfoliation of the lens capsule). Virchows Arch. Abt. A Pathol. Anat., 349, 1-9 (1970).

- 19) Ringvold, A. & Vegge, T.: Electron microscopy of the trabecular meshwork in eyes with exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Arch. Abt. A Pathol. Anat.*, **353**, 110-127 (1971).
- 20) 西 麗子, 永井隆子, 菅 謙治: Pseudoexfoliation of the lens capsule の臨床および病理組織学的所見 第Ⅱ報 組織学的考察. *眼紀*, **27**, 191-199 (1976).
- 21) Davanger, M.: On the ultrastructure and the formation of pseudo-exfoliation material. *Acta Ophthalmol.*, **58**, 520-527 (1980).
- 22) Ringvold, A.: A preliminary report on the amino acid composition of the pseudo-exfoliation material (PE material). *Exp. Eye Res.*, **15**, 37-42 (1973).
- 23) Ringvold, A. & Husby, G.: Pseudo-exfoliation material an amyloid-like substance. *Exp. Eye Res.*, **17**, 289-299 (1973).
- 24) Baba, H.: Histochemical and polarization optical investigation for glycosaminoglycans in exfoliation syndrome. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **221**, 106-109 (1983).
- 25) Garner, A. & Alexander, R. A.: Pseudoexfoliative disease: Histochemical evidence of an affinity with zonular fibers. *Br. J. Ophthalmol.*, **68**, 574-580 (1984).
- 26) Ringvold, A.: Exfoliation syndrome. Immunological aspects. *Acta Ophthalmol.*, **66** (Suppl. 184), 35-43 (1988).
- 27) Li, Z. Y., Streeten, B. W. & Wallace, R. N.: Association of elastin with pseudoexfoliation material: an immunoelectron microscopic study. *Curr. Eye Res.*, **7**, 1163-1172 (1988).
- 28) Li, Z. Y., Streeten, B. W. & Yohai, N.: Amyloid P protein in pseudoexfoliative fibrilopathy. *Curr. Eye Res.*, **8**, 217-227 (1989).
- 29) Hietanen, J. & Tarkkanen, A.: Glycoconjugates in exfoliation syndrome. A lectin histochemical study of the ciliary body and lens. *Acta Ophthalmol.*, **67**, 288-294 (1989).
- 30) Konstas, A. G., Marshall, G. M. & Lee, W. R.: Immunogold localization of laminin in normal and exfoliative iris. *Br. J. Ophthalmol.*, **74**, 450-457 (1990).
- 31) Konstas, A. G. P., Marshall, G. E. & Lee, W. R.: Iris vasculopathy in exfoliation syndrome. An immunocytochemical study. *Acta Ophthalmol.*, **69**, 472-483 (1991).
- 32) Schlötzer-Schrehardt, U., Dörfler S. & Naumann, G. O. H.: Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr. Eye Res.*, **11**, 343-355 (1992).
- 33) Streeten, B. W., Gibson, S. A. & Li, Z. Y.: Lectin binding to pseudoexfoliative material and the ocular zonules. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **27**, 1516-1521 (1986).
- 34) Ghosh, M. & Speakman, J. S.: The iris in senile exfoliation of the lens. *Can. J. Ophthalmol.*, **9**, 289-297 (1974).
- 35) Eagle, R. C., Font, R. L. & Fine, B. S.: The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **97**, 510-515 (1979).
- 36) Shimizu, T. & Futa, R.: The fine structure of pigment epithelium of the iris in capsular glaucoma. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **223**, 77-82 (1985).
- 37) 伊藤憲孝, 猪俣 孟: 緑内障を伴う落屑症候群の隅角および虹彩の病理組織学的研究. *日眼会誌*, **89**, 838-849 (1985).
- 38) 清水 勉: 虹彩の病理. 落屑症候群—その緑内障と白内障—(布田龍佑編), I. 落屑症候群における病理学的所見, 第1版, 3-10 頁, メディカル葵出版, 東京, 1994.
- 39) Helbig, H., Schlötzer-Schrehardt, U., Noske, W., Kellner, U., Foerster, M. H. & Naumann, G. O. H.: Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *Ger. J. Ophthalmol.*, **3**, 148-153 (1994).
- 40) Vannas, A.: Vascular changes in pseudoexfoliation of the lens capsule and capsular glaucoma. A fluorescein angiographic and electron microscopic study. *Albrecht von Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.*, **184**, 248-253 (1972).
- 41) Ringvold, A. & Davanger, M.: Iris neovascularisation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br. J. Ophthalmol.*, **65**, 138-141 (1981).
- 42) Green, W. R.: The uveal tract. *In* W. H. Spencer, R. L. Font, W. R. Green, E. L. Howes, F. A. Jakobiec & L. E. Zimmerman (eds.), *Ophthalmic Pathology Vol. 3*, 3rd ed., p1355-2140, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
- 43) Vaughan, D. & Asbury, T.: *Ophthalmologie, Diagnose und Therapie in der Praxis*, 1st ed., p8-13, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1983.
- 44) Schlötzer-Schrehardt, U. & Naumann, G. O. H.: Pseudoexfoliation (PEX)-phakopathy. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **206** (Suppl. 2), 9 (1995).
- 45) Schlötzer-Schrehardt, U., Dörfler, S. & Naumann, G. O. H.: Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **111**, 666-674 (1993).
- 46) Naumann, G. O. H., Schlötzer-Schrehardt, U. & Asano, N.: Pseudoexfoliation (PEX)-keratopathy. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **206** (Suppl. 2), 7 (1995).
- 47) Schlötzer-Schrehardt, U. & Naumann, G. O. H.: Pseudoexfoliation (PEX)-trabeculopathy. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **206** (Suppl. 2), 9-10 (1995).
- 48) Ringvold, A.: Electron microscopy of the limbal conjunctiva in the surface in eyes with and without pseudo-exfoliation syndrome (PE syndrome). *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.*, **355**, 275-283 (1972).
- 49) Ringvold, A.: On the occurrence of pseudo-exfoliation material in extrabulbar tissue from patients with pseudoexfoliation syndrome of the eye. *Acta Ophthalmol.*, **51**, 411-419 (1973).
- 50) Speakman, J. S. & Ghosh, M.: The conjunctiva in senile lens exfoliation. *Acta Ophthalmol.*, **94**, 1757-1759 (1976).
- 51) Roh, Y. B., Ishibashi, T., Ito, N. & Inomata, H.: Alteration of microfibrils in the conjunctiva of patients with exfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **105**, 978-982 (1987).
- 52) Streeten, B. W., Bookman, L., Ritch, R., Prince, A. M. & Dark, A. J.: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the conjunctiva. A relation to elastic fibers and elastosis.

- Ophthalmology, **94**, 1439-1449 (1987).
- 53) Prince, A. M., Streeten, B. W., Ritch, R., Dark, A. J. & Sperling, M.: Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **105**, 1076-1082 (1987).
 - 54) Eagle, R. C., Font, R. L. & Fine, B. S.: The basement membrane exfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **97**, 510-515 (1979).
 - 55) Schlötzer-Schrehardt, U., Kuchle, M. & Naumann, G. O. H.: Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch. Ophthalmol.*, **109**, 565-570 (1991).
 - 56) Kuchle, M., Schlötzer-Schrehardt, U. & Naumann, G. O. H.: Occurrence of pseudoexfoliative material in parabolbar structures in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.*, **69**, 124-130 (1991).
 - 57) Streeten, B. W., Dark, A. J., Wallace, R. N., Li, Z. Y. & Hoepner, J. A.: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am. J. Ophthalmol.*, **110**, 490-499 (1990).
 - 58) Schlötzer-Schrehardt, U., Kuchle, M., Dörfler, S. & Naumann, G. O. H.: Pseudoexfoliative material in the eyelid skin of pseudoexfoliation-suspect patients: a clinico-histopathological correlation. *Ger. J. Ophthalmol.*, **2**, 51-60 (1993).
 - 59) Schlötzer-Schrehardt, U., Koca, M. R., Naumann, G. O. H. & Volkholz, H.: Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch. Ophthalmol.*, **110**, 1752-1756 (1992).
 - 60) Streeten, B. W., Li, Z. Y., Wallace, R. N., Eagle, R. C. & Keshgegian, A. A.: Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **110**, 1757-1762 (1992).
 - 61) Krause, U., Helve, J. & Forsius, H.: Pseudoexfoliation of the lens capsule and liberation of iris pigment. *Acta Ophthalmol.*, **51**, 39-46 (1973).
 - 62) Wishart, P. K., Spaeth, G. L. & Poryzees, E. M.: Anterior chamber angle in the exfoliation syndrome. *Br. J. Ophthalmol.*, **69**, 103-107 (1985).
 - 63) Sampaioles, R., Zarate, J. & Croxato, O.: The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol.*, **66** (Suppl. 184) 48-53 (1988).
 - 64) Rouhiainen, H. & Terasvirta, M.: Pigmentation of the anterior chamber angle in normal and pseudoexfoliative eyes. *Acta Ophthalmol.*, **68**, 700-702 (1990).
 - 65) Aasved, H.: Incidence of defects in the pigmented pupillary ruff in eyes with and without fibrilopathia epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation of the anterior lens capsule). *Acta Ophthalmol.*, **51**, 710-715 (1973).
 - 66) Repo, L. P., Terasvirta, M. E. & Tuovinen, E. J.: Generalized peripheral iris translucence in the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*, **97**, 1027-1029 (1990).
 - 67) Repo, L. P., Terasvirta, M. E. & Koivisto, K. J.: Generalized translucence of the iris and the frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the eyes of transient ischemic attack patients. *Ophthalmology*, **100**, 352-355 (1993).
 - 68) Carpel, E. F.: Pupillary dilatation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, **105**, 692-693 (1988).
 - 69) Schlötzer-Schrehardt, U. & Naumann, G. O. H.: A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, **118**, 730-743 (1994).
 - 70) Skuta, G. L., Parrish, R. K., Hodapp, E., Forster, R. K. & Rockwood, E. J.: Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, **105**, 632-634 (1987).
 - 71) Naumann, G. O. H. & the "Erlanger Augenblätter-group": Exfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extracapsular cataract surgery (preliminary report). *Acta Ophthalmol.*, **66** (Suppl. 184), 129-131 (1988).
 - 72) Guzek, J. P., Holm, M., Cotter, J. B., Cameron, J. A., Rademaker, W. J., Wissinger, D. H., Tonjum, A. M. & Sleeper, L. A.: Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology*, **94**, 461-466 (1987).
 - 73) Naumann, G. O. H., Kuchle, M., Schönherr, U. & die "Erlanger Augenblätter-Gruppe": Pseudoexfoliations-syndrom als Risikofaktor für Glaskörperverlust bei der extrakapsulären Kataraktextraktion. *Fortschr. Ophthalmol.*, **86**, 543-545 (1989).
 - 74) Kuchle, M., Schönherr, U., Diekmann, U. & die "Erlanger Augenblätter-Gruppe": Risikofaktoren für Kapselruptur und Glaskörperverlust bei extrakapsulärer Kataraktextraktion. *Fortschr. Ophthalmol.*, **86**, 417-421 (1989).
 - 75) Spinelli, D., de Felice, G. P., Vigasio, F. & Coggi, G.: The iris vessels in the exfoliation syndrome: Ultrastructural changes. *Exp. Eye Res.*, **41**, 449-455 (1985).
 - 76) Brooks, A. M. V. & Gillies, W. E.: Fluorescein angiography and fluorophotometry of the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Br. J. Ophthalmol.*, **67**, 249-254 (1983).
 - 77) Brooks, A. M. V. & Gillies, W. E.: The development of microneovascular changes in the iris in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Ophthalmology*, **94**, 1090-1097 (1987).
 - 78) Vannas, A.: Vascular changes in pseudoexfoliation of the lens capsule and capsular glaucoma. A fluorescein angiographic and electron microscopic study. *Albrecht von Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.*, **184**, 248-253 (1972).
 - 79) Larsson, S. & Österlind, G.: Studies into the causes of senile miosis and rigidity of the pupil. *Acta Ophthalmol.*, **21**, 1-25 (1943).
 - 80) Oates, D. C. & Belcher, D.: Aging changes in trabecular meshwork, iris and ciliary body. In D. M. Albert & F. A. Jakobiec (eds.), *Principle and Practice of Ophthalmology, Basic Sciences*, 1st ed., p697-701. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994.

Histopathological Study of Iris Changes in Pseudoexfoliation Syndrome Naoko Katou, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **105**, 17—28 (1996)

Key words pseudoexfoliation (PEX) syndrome, iris, ultrastructure, PEX production

Abstract

Pseudoexfoliation (PEX) syndrome is frequently accompanied by ocular symptoms such as poor mydriasis, atrophy of the iris pigment epithelium with anterior chamber melanin dispersion, stromal atrophy and vascular changes in the iris. The histopathological causes for these ocular symptoms due to iris lesion in PEX syndrome were investigated by transmission electron microscopy in iris specimens from 33 eyes of 32 patients with PEX syndrome with and without glaucoma. PEX fibers were consistently observed in association with fibroblasts and melanocytes in the iris stroma, endothelial cells and pericytes of vessels, both anterior and posterior pigment epithelial cells, and muscle cells of sphincter and dilator muscles. These cells of various types uniformly showed surface excavations in the cell membrane with PEX fibers, indicating local PEX production. The anterior and posterior pigment epithelia revealed unspecific cell degeneration, such as irregular cytoplasmic density, intra- and intercellular vacuoles, fragmented cytoplasmic membrane, leading to dispersion of cytoplasmic debris and melanin granule into the posterior chamber. In addition to PEX production, muscle cells also showed remarkable degenerative and atrophic changes, e.g. irregular cell density, swollen mitochondria, cell debris and intracellular vacuoles. Cell elements of vascular walls were sometimes displaced partly or entirely with abnormal extracellular matrix containing PEX fibers, and the basement membrane of the vascular endothelium was interrupted. Degenerative changes of the iris stroma and pigment epithelia would cause clinically observed atrophy of the iris pigment epithelium and the iris stroma, and melanin dispersion into the anterior chamber. Atrophy of muscle cells could lead to poor mydriasis. Vascular abnormalities could result in tissue hypoxia, and consequently in tissue degeneration sometimes accompanied by abnormal extracellular matrix production. The present study thus provides histopathological explanations for the clinical manifestation of iris lesion in PEX syndrome.